

Mestrado Integrado em Medicina

Administração de ácido tranexâmico na artroplastia total do joelho:

**Vias de administração, dosagem, número e
frequência de administrações e relação custo-
benefício**

Joana Isabel Faria Couto



2018



Joana Isabel Faria Couto
(mim12065@icbas.up.pt)

Administração de ácido tranexâmico na artroplastia total do joelho: Vias de administração, dosagem, número e frequência de administrações e relação custo-benefício

Dissertação apresentada ao
Instituto de Ciências
Biomédicas, da Universidade do
Porto, para obtenção do grau de
Mestre em Medicina

Orientador:

Dr. António Carlos de Almeida
Costa, Centro Hospitalar do
Porto; Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar

Porto
Maio 2018

Assinatura do Orientador: Art. U. M. G.

Assinatura da Aluna: Joana Isabel Faria Couto

Porto, 30 de Maio de 2018

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de deixar aqui mencionado o meu agradecimento ao Dr. António Carlos Costa, pelo apoio prestado sempre que lhe foi solicitado, por ser um professor exemplar no que toca à dedicação com que leciona as suas aulas, e demonstrar aos seus alunos que a vida é muito mais do que um simples curso.

A todos os meus colegas de curso, agradeço todo o apoio, que se viu constante nestes 6 anos, e todo o carinho e amizade nutridos.

Às minhas amigas de longa data Joana, Mariana e Inês que, apesar de a vida nos ter feito seguir caminhos diferentes e bem distantes, nunca desistiram da nossa amizade que se prevê durar por muito tempo.

Aos meus pais, um muito obrigada pela força e determinação que diariamente me fazem chegar; estou-lhes eternamente grata pelas oportunidades que me proporcionaram ao longo de toda a vida, e por fazerem de mim a pessoa que sou hoje.

Ao meu irmão, Dr. André Faria Couto, agradeço do fundo do coração todo o apoio e ajuda que me foi dada, além de ser a minha referência do profissional exemplar, e de quem quero seguir os passos por muitos e longos anos.

Por último, ao Tiago, o meu braço-direito, um pilar constante nestes longos anos, e que nunca me deixou desamparada ou desiludida com o pior que a vida tem para oferecer, o meu mais sincero obrigada.

Resumo

A artroplastia total do joelho é uma cirurgia ortopédica que apresenta um elevado risco hemorrágico. O ácido tranexâmico (ATX), um anti-fibrinolítico potente, tem-se mostrado eficaz na redução dessas perdas sanguíneas em diversos ensaios clínicos; no entanto, a via, a dose e o momento das administrações mais adequadas, assim como a possibilidade de aumento de eventos tromboembólicos ou a sua relação custo-benefício permanecem desconhecidos.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo sistematizar a informação mais recente acerca das vantagens e riscos associados à utilização concomitante do ácido tranexâmico a esta técnica cirúrgica, dando ênfase às vias de administração, a sua dosagem, a frequência de administrações e o momento da sua administração que melhor se associam a prognósticos positivos, assim como da segurança na sua utilização e da relação custo-benefício, e da sua possível associação a eventos tromboembólicos.

Desta forma, foi realizada uma revisão sistemática de 47 artigos originais, obtidos a partir do motor de busca PubMed.gov.

A eficácia do ATX está já bem reconhecida na literatura, mostrando-se eficaz e seguro na redução das perdas sanguíneas e da taxa de transfusões necessárias, sem haver taxas significativamente maiores de complicações, incluindo eventos tromboembólicos. No que diz respeito à via de administração, a via intra-articular parece demonstrar superioridade à via intravenosa. O ATX mostrou ser um fármaco seguro em interação com epinefrina, rivaroxabano ou enoxaparina, fondaparinux ou iodopovidona. O ATX parece tratar-se uma forma mais económica e pelo menos tão eficaz como outras manobras de gestão de sangue.

Uma meta-análise seria útil para avaliar com maior poder estatístico a taxa de complicações tromboembólicas.

Abstract

The total knee replacement is an orthopedic surgery that is associated to a high thrombotic risk. The tranexamic acid, a potent antifibrinolysis drug, has been shown as being able to minimize blood loss in various clinical trials. However, the best route, the dose or the timing are not yet clear, just like the possibility of thrombotic events or its cost-benefit ratio remain unknown.

This systematic review goal is to summarize the latest information about advantages and associated risks to the use of tranexamic acid in this type of intervention. We will talk about the routes of administration, the dosage, the frequency and the timing of administration, its security and the cost-benefit ratio, and its possible association with thromboembolic events.

This said, it was made a systematic review based on 47 original articles, got from the search motor PubMed.gov.

The tranexamic acid is already well known, showing it works and it is safe in the blood loss reduction and in the small transfusion rates, without significant higher rate of complications. Regarding the route of administration, the intrarticular route seems to show superiority compared with the intravenous route. The tranexamic acid showed that it is safe in interaction with epinephrine, rivaroxaban, fondaparinux or povidone-iodine.

Tranexamic acid seems to be a way economic drug and at least as effective as other blood management protocols.

A future meta-analysis would be useful to assess the thrombotic events rate with better statistical power.

Lista de Abreviaturas

AEAC – ácido épsilon-aminocapróico

ATJ – Artroplastia total do joelho

ATX – Ácido tranexâmico

ETE – eventos tromboembólicos

IA – (via) intra-articular

IV – (via) Intravenosa

TEP – tromboembolismo pulmonar

t-PA – Ativador do plasminogénio tecidual

TVP – trombose venosa profunda

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Lista de Abreviaturas	iv
Introdução.....	1
Objetivos.....	2
Metodologia	2
Desenvolvimento	3
Via de administração.....	3
Dose e modo de administração	6
Segurança e possíveis complicações.....	8
Comparação com outros métodos.....	10
Relação custo-benefício	11
Conclusões e Recomendações	13
Bibliografia.....	14

Introdução

A artroplastia total do joelho (ATJ) é uma intervenção cirúrgica que tem sido realizada frequentemente nos últimos anos¹. A utilização da ATJ mostra resultados positivos como: maior longevidade do implante, maior esperança de vida, e um aumento do uso da técnica em indivíduos mais jovens^{1, 2}.

No entanto, a ATJ está associada a hemorragias significativas¹ – foram calculadas em ensaios anteriores perdas de 500 a 2100 mL de sangue²⁻⁶ e descidas dos valores de hemoglobina no pós-operatório em cerca de 2.24 to 3.85 g/dL⁴ e um aumento da necessidade de transfusão sanguínea^{3, 6}. O stress cirúrgico, associado ao efeito de compressão do garrote induzem hipercoagulabilidade e atividade fibrinolítica local⁷⁻⁹. Além disso, os fatores teciduais local e venoso secundários à aplicação do garrote tendem a acelerar a atividade fibrinolítica na ferida cirúrgica várias vezes acima do nível basal⁷.

Estes fatores, juntamente com a ação da trombina, ativam o ativador de plasminogénio tecidual (t-PA) que por sua vez medeia a libertação de plasmina pelo endotélio vascular lesado – todos estes fatores contribuem largamente para a perda sanguínea associada à ATJ⁷. A anemia consequente tem sido associada a um aumento da morbidade e mortalidade em doentes, já que pode levar a angina, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, além de que pode causar um atraso na reabilitação motora¹, já que poderá causar dor no pós-operatório^{7, 10}, hematoma no local da ferida cirúrgica¹⁰, formação de seroma¹⁰, edema do joelho ou da perna⁷ ou artrofibrose¹⁰.

O ácido tranexâmico (ATX) é um antifibrinolítico derivado sintético da lisina, disponível desde 1964¹¹. O seu mecanismo de inibição da fibrinólise passa pelo bloqueio do sítio de ligação da lisina à superfície do plasminogénio, o que reduz a conversão de plasminogénio em plasmina. Consequentemente, há uma diminuição da ação proteolítica nos monómeros de fibrina e fibrinogénio, que em última instância resulta na estabilização do coágulo^{1, 4, 6, 11-13}. Este fármaco demonstrou ser o antifibrinolítico mais potente à disposição – cerca de dez vezes mais potente e com o dobro do tempo de semi-vida do ácido aminocapróico² –, com efeitos laterais mínimos⁷.

Este fármaco parece ser provido de um bom perfil de segurança: apresenta uma semi-vida de cerca de 3 horas^{7, 10-12}, com 90% de excreção urinária em 24 horas de uma dose administrada por via intravenosa (IV)^{2, 11, 12}. Por outro lado, o ATX parece exercer o seu efeito no local de sangramento ativo, e não nos vasos sanguíneos⁷.

Atualmente, o ATX é utilizado frequentemente para reduzir o sangramento e diminuir as perdas sanguíneas totais no contexto de várias intervenções cirúrgicas⁷.

Neste sentido, tem havido um renovado interesse por parte dos cirurgiões em minimizar estas perdas e a necessidade de transfusão sanguínea, dado que um declínio destas ocorrências terá impacto na reabilitação do doente, ao evitar formação de hematomas¹⁰, no tempo de internamento e na morbilidade pós-operatória ^{2, 4}.

Objetivos

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo sistematizar e sumarizar a informação mais recente, existente na literatura disponível, acerca das vantagens e riscos associados à utilização concomitante do ácido tranexâmico a esta técnica cirúrgica, dando ênfase às vias de administração, a sua dosagem, a frequência de administrações e o momento da sua administração a que melhor se associam prognósticos positivos, assim como da segurança na sua utilização e da relação custo-benefício.

Metodologia

Para esta dissertação, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a utilização de ácido tranexâmico na cirurgia da artroplastia total do joelho, através de uma pesquisa sistemática de artigos originais baseados em ensaios clínicos.

Desta forma, foi realizada uma pesquisa a partir do motor de busca PubMed.gov, elaborada com base na seguinte fórmula de palavras Mesh: (("Tranexamic Acid/administration and dosage"[Mesh] OR "Tranexamic Acid/adverse effects"[Mesh] OR "Tranexamic Acid/economics"[Mesh] OR "Tranexamic Acid/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Tranexamic Acid/pharmacology"[Mesh] OR "Tranexamic Acid/poisoning"[Mesh] OR "Tranexamic Acid/standards"[Mesh] OR "Tranexamic Acid/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Tranexamic Acid/therapeutic use"[Mesh] OR "Tranexamic Acid/toxicity"[Mesh])) AND "Arthroplasty, Replacement, Knee"[Mesh].

A data de publicação dos artigos a utilizar limitou-se aos últimos 5 anos e ao idioma português e inglês.

Desenvolvimento

Via de administração

O ATX pode ser administrado pelas seguintes vias: oral, intramuscular, IV ou intra-articular (IA) ^{13, 14}.

O ATX demora cerca de 2 horas para atingir a sua concentração plasmática máxima por via oral; por via intramuscular, demorará cerca de 30 minutos; por via IV, este período encurta para 5 a 15 minutos¹³. Uma vez no espaço extravascular, pode-se acumular nos tecidos por um período até 17 horas¹³.

Não foram encontrados estudos que comprovem a eficácia do ATX quando administrado por via intramuscular em contexto do procedimento da ATJ.

Foi realizado um ensaio clínico controlado duplamente cego por Alipour et al. com o objetivo de avaliar a eficácia do ATX quando administrado 1 grama da substância por via oral duas horas antes da cirurgia e de 6 em 6 horas nas primeiras 18 horas depois da cirurgia; demonstrou-se que no grupo caso houve uma diminuição significativa da quantidade de sangue perdida nas primeiras 24 horas após a cirurgia, assim como uma menor diminuição nos valores de hematócrito, comparadamente com os resultados obtidos no grupo controlo⁸.

Teoricamente, a administração IA de ATX será uma opção mais segura no que toca à prevenção de eventos tromboembólicos, dado que o ATX parece concentrar-se no líquido sinovial, e está associado a uma absorção sistémica 70% menor comparadamente à aplicação IV⁵. Além disso, é de fácil administração⁵, e é capaz de fornecer uma concentração máxima de ATX no local da hemorragia⁵.

Vários ensaios clínicos foram realizados com o objetivo de avaliar a eficácia do ATX quando administrado por via IA⁷, sendo concordantes ao demonstrar redução do volume total de sangue perdido^{7, 8, 11, 15, 16}, redução na diminuição dos valores de hemoglobina e hematócrito^{15, 16}, menor risco de transfusão sanguínea^{7, 11, 15, 16}, menor tempo de internamento¹¹, com exceção de alguns parâmetros que, apesar de serem positivos, não eram estatisticamente significativos – Georgiadis et al. e Martin et al. não encontraram uma diferença significativa na taxa de transfusões sanguíneas entre os 2 grupos em estudo, apesar de terem sido realizadas mais transfusões nos grupos controlo ^{2, 4}. Roy et al. refere ainda que, apesar de o grupo controlo ter recebido seis vezes mais transfusões sanguíneas, obtiveram-se valores de queda de hemoglobina e hematócrito ao 5º dia pós-cirurgia menores no grupo ao qual foram administrados 500 mg de ATX através de um dreno por via IA, imediatamente após sutura da ferida

cirúrgica⁷. No ensaio realizado por Martin et al., a aplicação tópica (IA) de ATX antes da sutura da ferida cirúrgica revelou uma diferença significativa no declínio médio máximo de hemoglobina no pós-operatório, que era menor no grupo experimental⁴.

Nos vários ensaios realizados para avaliar a eficácia e segurança da administração IV do ATX, este revelou-se útil e seguro na ATJ. Verificaram-se reduções significativas do volume de sangue perdido^{10, 17-22} na diminuição da redução dos valores de hemoglobina^{10, 17, 21} e na redução das taxas de transfusão sanguínea¹⁷⁻¹⁹. Contudo, no estudo caso-controlo de Shen et al. a taxa de transfusões sanguíneas nos 2 grupos mostraram-se semelhantes²¹. Neste último, demonstrou-se ainda uma diminuição do declínio máximo de hemoglobina¹⁹. Pachauri et al. verificaram que no grupo no qual havia sido administrado ATX por via IV não houve diferença significativa dos valores de hemoglobina pré e pós operatórios, ao contrário do grupo controlo que não tinha recebido ATX¹⁰. No ensaio realizado por Akgül et al, em que foi testada a eficácia de uma dose de 20mg/kg de ATX administrada por via IV, não se demonstrou uma diferença significativa na quantidade de sangue perdido após as primeiras 24 horas após a cirurgia²⁰. Oremus et al. desenharam um estudo para avaliar a influência do ATX na ATJ e na artroplastia total da anca quando é usado um sistema intra-operatório de colheita de sangue autólogo e, se necessária, reinfusão do mesmo; verificou-se que a necessidade de reinfusão sanguínea autóloga era muito menor no grupo experimental comparadamente ao grupo controlo com uma diferença absoluta de 75,5%, e concluiu-se que a adição do ATX a um protocolo de transfusão restritiva faz com que o uso do sistema de colheita durante a ATJ e artroplastia da anca seja desnecessário²².

A não-inferioridade da administração tópica de ATX em relação à administração IV, no que diz respeito à redução da descida dos valores de hemoglobina^{23, 24}, à taxa de transfusões sanguíneas^{23, 24}, foi demonstrada em estudos. Goyal et al. e Gomez-Barrena et al. referem ainda que suportam a implementação da administração intra-articular de ATX na ATJ primária^{24, 25}, dado o seu potencial de reduzidos níveis séricos de ATX e por ser de fácil administração²⁴.

Apesar de vários estudos provarem a eficácia do ATX na redução das hemorragias na ATJ, não existe consenso na via de administração mais adequada²⁶⁻²⁸. Foram vários os estudos realizados com o objetivo de comparar a eficácia da administração do ATX pelas diferentes vias, sem haver concordância dos resultados; no entanto, os artigos tendem a dar superioridade à administração IA. Seo et al. realizaram um estudo em que 3 grupos – IV, IA, e placebo – de doentes com indicação para ATJ foram comparados em diferentes parâmetros, nomeadamente perda de sangue média,

taxa e quantidade de transfusão sanguínea e valores de descida de hemoglobina pré e pós-operatória, que se mostraram significativamente melhores no grupo que havia recebido ATX por via IA, comparadamente aos outros dois grupos²⁹. No ensaio realizado por Digas et al. demonstrou-se melhoria significativa na redução das perdas sanguíneas e do número de transfusões recebidas pelos doentes no grupo ao qual foi administrado ATX por via IA³⁰; suportam assim a aplicação desta via de administração na ATJ em doentes saudáveis³⁰. Aggarwal et al., no seu ensaio, melhorias significativas na perda sanguínea total e hemoglobina pós-operatórias, no volume de drenagem da área cirúrgica e na taxa de transfusões no grupo sujeito a ATX administrado por via IA, comparadamente ao grupo sujeito ao fármaco administrado por via IV²⁷. Chen, Chin et al. concluíram, através de um ensaio clínico com 2 grupos – IV e IA – de doentes sujeitos a ATJ, que as duas vias de administração são comparáveis entre si, não tendo registado diferenças significativas nos parâmetros avaliados (taxa de transfusões e perda sanguínea peri-operatória)²⁸. O mesmo se verificou no estudo realizado por Patel et al., em que não se verificaram diferenças significativas nos valores pré e pós-operatórios de hemoglobina, volume de drenagem ou taxa de transfusão³¹. Para Soni et al., os resultados foram semelhantes – não se detetaram diferenças significativas na queda de hemoglobina, volume de sangue perdido, ou na taxa de transfusão entre os dois grupos de doentes em estudo, um grupo que recebeu ATX por via IV e o segundo por via IA¹⁴. Um estudo multicêntrico realizado por Aguilera et al. comparou os resultados de 3 grupos de pacientes a que foram aplicados placebo, ATX por via IV ou ATX por via IA, respetivamente; apenas se encontraram diferenças significativas nos parâmetros considerados entre os grupos que receberam ATX e o grupo controlo³². Tzatzairis et al. compararam as duas vias de administração através de dois grupos de estudo, compostos por doentes sujeitos a ATJ sem o uso de garrote, e um grupo controlo; apenas se encontraram diferenças significativas no volume de sangue perdido e na taxa e quantidade de transfusões entre os grupos que receberam ATX por qualquer uma das vias e o grupo controlo, concluindo-se que as duas vias de administração em estudo, IA e IV, são semelhantes em termos de eficácia²⁶. No artigo publicado por Uğurlu et al., referente a um estudo em que se comparam 3 grupos que são sujeitos a placebo, ATX por via IA e ATX por via IV, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em que foi administrado ATX; apenas uma melhoria significativa do volume de drenagem da área cirúrgica e da taxa de transfusão sanguínea comparadamente ao grupo não sujeito à ação do ATX³³.

Dose e modo de administração

Existem grandes variações na dose e no modo como é administrado o ATX na ATJ^{2, 34, 35}, mas intervalos de doses adequadas não têm sido especificados^{2, 35}. Estudos farmacocinéticos prévios indicam que uma dose de 20 mg/kg de ATX seria adequada no contexto da ATJ⁶. No entanto, os regimes aplicados parecem variar em doses de 10 a 135 mg/kg³⁵.

Em 2011, um estudo conduzido por Sa-ngasoongsong et al. teve como objetivo determinar qual a melhor dose de ATX por via IA – os doentes submetidos a ATJ foram divididos por três grupos, aos quais foi administrado soro fisiológico (placebo), 250 mg de ATX ou 500 mg de ATX, respetivamente. A queda média de hemoglobina foi semelhante nos dois grupos tratados com ATX, que era inferior à do restante grupo. A taxa de transfusões sanguíneas revelou-se estatisticamente superior no grupo que recebeu 500 mg de ATX, concluindo-se que esta dose, quando administrada por via IA, reduz a hemorragia e a necessidade de transfusões³⁶. Levine et al. compararam duas formas de dosagem – um dos grupos recebeu 20 mg/kg por via IV, enquanto o outro grupo recebeu uma dose fixa IV de 1g, e comparou-os a um grupo controlo histórico; o volume de sangue perdido, a queda de hemoglobina e a taxa de transfusões foram semelhantes nos dois grupos em estudo, e significativamente melhores do aqueles verificados no grupo controlo¹³.

Os regimes de administração pode variar desde o número de doses, como o momento em que esta é administrada, podendo variar desde uma injeção a várias injeções até a uma infusão contínua³⁵. Aqui, os estudos não serão comparáveis entre si, dada a magnitude de possibilidades de aplicação do ATX.

No estudo realizado por Hourlier et al., que tinha como objetivo comparar a eficácia do ATX num bólus IV único de 30 mg/kg intraoperatoriamente, com um regime composto por uma dose de carga de 10mg/kg e uma infusão IV contínua após duas horas de 2mg/kg/h, durante 20 horas, os doentes foram divididos em dois grupos, em que cada um foi submetido a cada um dos regimes referidos³⁵. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito a perdas sanguíneas, taxa de transfusões ou complicações adversas, podendo-se inferir que os dois regimes são igualmente efetivos³⁵.

Foi realizado um estudo com o objetivo de comparar a eficácia entre a aplicação de 2 injeções IV de ATX, dadas 3 e 6 horas após a cirurgia, com um regime semelhante, no qual se adiciona ao primeiro uma administração de ATX IA intra-operatoriamente – o regime combinado mostrou melhores resultados no que diz respeito à perda

sanguínea total, taxa de transfusões e queda dos valores de hemoglobina, sem diferenças no número de complicações entre os dois grupos¹².

Maniar et al. testou a eficácia de três regimes na diminuição das perdas sanguíneas: duas doses IV no intra-operatório; duas doses IA no intra-operatório; uma dose IV pré operatória e duas doses IV intra-operatórias³⁷. O volume de sangue drenado foi menor no terceiro grupo e maior no primeiro grupo, com diferença significativa entre ambos³⁷. Não houve registo de ETE³⁷. Os autores concluíram que o regime de três doses, dos três em estudo, é significativamente mais eficaz na ATJ³⁷.

Xie et al. compararam o efeito de múltiplos bolus IV de ATX – bólus IV de 20mg/kg antes da incisão da pele; bólus IV de 10mg/kg após 3 horas; 2 bólus IV de 10mg/kg 3 e 6 horas depois – na perda de sangue mascarada, resposta inflamatória e função do joelho após ATJ sem uso de garrote³⁴. A perda de sangue mascarada e queda máxima de hemoglobina no 3º grupo revelou-se menor que os outros dois grupos, que entre si não mostraram diferença significativa³⁴. O volume de sangue perdido total foi de 967.2 ± 380.1 , 803.7 ± 321.8 , e 677.6 ± 326.0 mL, no primeiro, segundo e terceiro grupo, respetivamente³⁴. Os níveis séricos de proteína C-reativa e de interleucina 6 foram menores no terceiro grupo; a escala visual de dor e o rácio de edema foram também menores no terceiro grupo, assim como a amplitude do movimento do joelho e tempo de internamento foram melhores neste grupo³⁴.

Karaaslan et al. aplicaram um regime a um grupo de doentes submetidos a ATJ e comparou-os a um grupo controlo³⁸. No grupo experimental, foi administrado um bolus IV de 15 mg/kg de ATX 10 minutos antes da insuflação do garrote³⁸, seguido de uma administração IA de 3g 10 minutos antes da desinsuflação do garrote; uma infusão IV de 10mg/kg/h foi continuada por 3 horas³⁸. Este regime mostrou-se eficaz na redução das perdas sanguíneas e na diminuição da taxa de transfusões, com efeitos adversos negligíveis³⁸.

Nielsen et al. comparou um regime combinado de vias IV e IA – 1g de ATX por via IV no pré-operatório e 3g de ATX por via IA – com um regime de administração somente por via IV – de uma dose de 1g de ATX³⁹. Concluiu-se que a administração combinada de ATX por via IV e IA resultou numa redução significativa das perdas sanguíneas comparadamente à administração de ATX por via IV, sem aumento das complicações³⁹.

Um estudo realizado por Lin et al. teve como objetivo investigar o efeito de uma administração por via IV e IA de ATX na ATJ. 120 doentes foram alocados em 3 grupos: o grupo sujeito a ATX por via IA, o grupo sujeito a ATX por via IV e o grupo que recebeu

as duas doses combinadas⁴⁰. Verificou-se que o terceiro grupo apresentou melhores resultados nos diferentes parâmetros hematológicos do que os outros grupos⁴⁰.

Segurança e possíveis complicações

Apesar de haverem casos reportados de alergia e hipersensibilidade ao ATX por via intramuscular ou oral em estudos prévios², não existiram casos reportados nos estudos em revisão; contudo, devemos ter em conta que um dos critérios de exclusão transversal à maioria dos estudos é precisamente a história passada de alergia ou sensibilidade ao fármaco.

Fazem parte das contraindicações formais à aplicação de ATX história de TEP ou TVP, acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio, retinopatia isquêmica, ou outros eventos tromboembólicos/isquémicos²⁵. Vários autores referem que a administração intravenosa de ATX, um potente antifibrinolítico, teoricamente será contraprodutiva devido à sua propriedade de estabilização prolongada do coágulo^{7, 25}, com possibilidade de aumento de ocorrência de eventos tromboembólicos (ETE) como tromboembolismo pulmonar (TEP) ou trombose venosa profunda (TVP); neste caso, a aplicação IA parece teoricamente ser mais segura, dado que atinge os mesmos níveis no líquido sinovial do que uma aplicação IV, sem haver uma distribuição sistémica alargada^{2, 7, 25, 36}. Apesar de estar estabelecida a ausência de inibição da atividade fibrinolítica pelo ATX, o seu impacto no endotélio lesado permanece desconhecido⁷.

Nos estudos em revisão em que foram registados e analisados os ETE, a administração de ATX não aumentou significativamente o risco dos mesmos^{1, 2, 4, 8, 11, 14-16, 19, 21, 23-26, 29, 32, 33, 36, 41}. Em alguns ensaios, não houve relato de TVP ou TE^{17, 27, 42, 43}. Neste contexto, é necessário ter em conta que a maioria dos estudos não foi desenhada para detetar diferenças significativas na taxa de complicações; por estas serem pouco incidentes, estudos com maiores números de participantes são necessários para que se possa detetar uma diferença precisa¹¹.

Uma solução de iodopovidona aplicado topicamente nas superfícies articulares pode ser útil na redução de infeções profundas agudas no pós-operatório⁴³. Com o objetivo de testar a eficácia do TXA por via IA na presença de iodopovidona tópica, Carvalho et al. realizaram um estudo comparando três grupos – ao primeiro foi apenas aplicada iodopovidona, ao segundo foi aplicada 1,5g de ATX diluídos em iodopovidona, e ao terceiro, foram aplicadas 3g de ATX diluídos em iodopovidona. As soluções foram aplicadas no joelho antes da sutura da ferida cirúrgica da ATJ⁴³. Verificou-se que os grupos sujeitos a ATX tinham hemoglobina média mais alta e menor volume de sangue

perdido que o grupo que apenas recebeu iodopovidona, sem outras complicações adversas⁴³; assim, conclui-se que o ATX por via IA é eficaz e seguro na ATJ mesmo na presença de iodopovidona⁴³.

Em 2015, Wang et al., no seu estudo caso-controlo para verificar a eficácia de ATX administrado por via IA, não encontrou diferença significativa nas alterações dos marcadores da coagulação entre os grupos experimentais e de controlo. Contudo, os níveis dos D-dímeros ao 3º e 5º dias pós-operatórios eram significativamente mais baixos no grupo que tinha recebido ATX¹⁶. Yang et al. também não verificou diferenças significativas entre os marcadores de coagulação entre os grupos em estudo; os níveis de D-dímeros nas primeiras 24 horas após cirurgia eram muito mais baixos no grupo que havia recebido ATX¹⁵.

Gao et al. fez um estudo com o objetivo de testar a segurança do ATX por via articular na presença de epinefrina diluída⁴¹. Para isso, comparou 2 grupos de doentes: um a que foi aplicado 3g de ATX com 0,25mg epinefrina diluída e outro que apenas recebeu 3g ATX⁴¹. Os resultados mostraram que o grupo que a administração combinada de ATX e epinefrina diminuíram significativamente a perda de sangue e taxa de transfusões, sem aumentarem o risco de complicações tromboembólicas e hemodinâmicas⁴¹.

A trombofilaxia pode ser um passo importante na ATJ, devido ao potencial efeito tromboembólico do ATX. Foram realizados 3 estudos para determinar a segurança do uso de anticoagulantes concomitantemente ao uso de ATX, nos quais o uso do ATX parece ser eficaz e seguro mesmo na presença dos fármacos anticoagulantes. Lee et al. aplicaram em todos os doentes do estudo fondaparinux em doses subcutâneas de 2,5mg como profilaxia básica; divididos em dois grupos, um deles recebeu ATX e o outro apenas placebo⁶. A taxa de transfusão foi menor no grupo do ATX, assim como o volume de sangue drenado da área cirúrgica; contudo, não se encontraram diferenças significativas na queda dos parâmetros hematológicos⁶. Além disso, não se encontrou uma diferença nas complicações adversas em cada grupo – concluíram que o uso de ATX pode reduzir as perdas sanguíneas sem efeitos resultantes da interação com um inibidor indireto do fator Xa⁶. Wang et al. realizou um estudo semelhante em que testou a segurança do ATX quando em interação com um regime de profilaxia de 14 doses diárias de 10 mg de rivaroxabano no pós-operatório; a perda sanguínea total foi menor no grupo experimental, assim como a taxa de transfusões⁴². Além disso, houve mais equimoses e hematomas no grupo controlo do que no grupo sujeito a ATX⁴². Xie et al. tiveram como objetivo avaliar se haveria alteração da eficácia do ATX quando

rivaroxabano ou enoxaparina fossem utilizados; não foram detetadas diferenças nos índices hemorrágicos, o grupo que recebeu rivaroxabano mostrou maior número de equimoses, edema do joelho, e mais complicações da ferida cirúrgica. Assim, os autores alertam para a cautela no uso do rivaroxabano como profilaxia devido às complicações associadas⁴⁴.

Comparação com outros métodos

Existem vários métodos utilizados para manter a homeostase durante as intervenções cirúrgicas ortopédicas: transfusão sanguínea alogénica¹, transfusão sanguínea autóloga^{1, 6, 29, 30}, técnicas de recolha do sangue drenado ou drenos de reinfusão^{1, 2, 6, 30}, anestesia hipotensiva^{1, 2, 6, 29, 30}, selante ou spray de fibrina^{1, 2, 29}, garrotes pneumáticos², erotropietina⁶, banda de compressão²⁹, crioterapia²⁹ e tratamentos farmacológicos como antifibrinolíticos para manipulação da cascata da coagulação^{1, 2, 6}. Apesar da grande variedade de técnicas, não existe um acordo acerca de uma técnica favorita⁴⁵.

Foi realizado em Barcelona um ensaio clínico com o objetivo de comparar o ATX com o selante de fibrina e com técnicas de hemostase de rotina; os pacientes foram divididos em 4 grupos¹. O primeiro grupo recebeu selante de fibrina de um fornecedor, o grupo 2 recebeu selante de fibrina de um fornecedor diferente do grupo 1, o grupo 3 recebeu ácido tranexâmico e o grupo 4 apenas foi submetido a técnicas de hemostase de rotina¹. Verificou-se que a perda sanguínea total média coletada pelos drenos era significativamente maior apenas no grupo 3 comparadamente ao grupo 1¹. Não foi detetada diferença significativa nas taxas de transfusão entre os grupos¹. Concluiu-se que apenas o ATX foi capaz de reduzir significativamente as perdas sanguíneas no pós-operatório¹.

Antinolfi et al. compararam a eficácia da administração de ATX com o método de flexão do joelho para reduzir as perdas sanguíneas – verificou-se que o grupo do doentes que havia sido tratado com ATX apresentava menores taxas de transfusão, na perda de sangue, comparadamente com o grupo ao qual foi fletido o joelho e com o grupo controlo, sem aumentar as complicações na ferida ou TVP sintomática⁴⁵.

Num estudo realizado por Springer et al., foi comparada a eficácia dos drenos de reinfusão e do ATX na ATJ⁴⁶. Os doentes foram alocados em três diferentes grupos: nos primeiros foi colocado um dreno comum, no segundo grupo foi utilizado um sistema de dreno de reinfusão autóloga, e ao terceiro grupo foi aplicada uma dose IV de 20mg/kg⁴⁶. Verificou-se uma diferença entre o terceiro grupo e os restantes no que diz

respeito à queda dos valores de hemoglobina, sem haver diferenças na taxa de transfusões entre os três grupos – os autores concluíram que o ATX seria uma opção mais eficaz comparadamente aos drenos de reinfusão como ferramenta de gestão das hemorragias na ATJ⁴⁶.

Boese et al realizaram um ensaio para testar se o ATX é capaz de fornecer melhor conservação do sangue do que o ácido épsilon-aminocapróico (AEAC) ⁴⁷. Para isso, 194 doentes foram divididos em dois grupos: enquanto o primeiro grupo foi submetido a ATX, ao outro foi aplicado AEAC⁴⁷. Apesar dos doentes no primeiro grupo apresentarem menor perda sanguínea que os do segundo grupo, não foram necessária transfusões em nenhum dos grupos⁴⁷. Da mesma forma, não foram observadas diferenças significativas na queda de Hb, no nível de creatinina sérica, no número de complicações ou do tempo de internamento hospitalar, concluindo-se que o AEAC pode ser uma alternativa aceitável ao ATX na redução de perdas sanguíneas no pós-operatório⁴⁷.

Relação custo-benefício

Em diversos artigos são referidas as principais desvantagens da necessidade de transfusão sanguínea nomeadamente possíveis reações imunológicas (hemólise, imunossupressão, lesão pulmonar aguda associada a transfusão) ^{4, 6-8, 10, 11, 13, 16}, sobrecarga circulatória^{4, 10, 13}, insuficiência renal, coagulopatia induzida por transfusão^{6, 10}, urticária¹³ e transmissão de infeções^{6-8, 10, 11, 13, 16}; todas estas complicações têm potencial para aumentar a duração do internamento hospitalar^{4, 16}. Além disso, doentes com determinadas crenças religiosas ou pessoais podem rejeitar qualquer transfusão sanguínea¹⁰. Por outro lado, os componentes sanguíneos não podem ser produzidos artificialmente, o que os torna num item dispendioso e de disponibilidade limitada, ao depender de doadores de sangue⁸. Uma diminuição da necessidade de transfusões seria uma ajuda nas despesas do sistema de saúde, e representaria melhores resultados pós-operatórios no doente, pela prevenção de complicações relacionadas com as transfusões, e pela diminuição consequente do tempo de internamento^{23, 24}.

A reabilitação física do doente também poderá ter melhorias, no sentido em que a aplicação de ATX parece reduzir as equimoses e hematomas²¹, demonstrando algumas melhorias em scores avaliadores da função articular em fases iniciais²⁷.

Em termos económicos, o custo associado à aplicação de ATX, por qualquer uma das vias mencionadas anteriormente, mostrou-se muito menor que os custos associados a uma transfusão sanguínea, e consequentes complicações e maiores tempos de internamento^{4, 6, 7, 16}. Alshryda et al. verificaram uma poupança significativa

de 333 libras britânicas ao utilizar o ATX como prevenção da necessidade de transfusões, apesar de não estar incluído os montantes gastos com complicações¹¹. Digas et al. demonstraram que o uso de ATX poupava 147 e 216 euros por doente por via IV e por via IA, respetivamente, valor que não inclui os gastos tidos com as complicações inerentes às transfusões³⁰.

A forma oral do fármaco poderia ser uma boa opção, dado ser uma opção barata, de fácil administração e que não requer equipamento específico para a mesma⁸. No entanto, apenas um estudo foi realizado no sentido de avaliar a eficácia desta via de administração. A forma IA também parece ser custo-efetiva comparadamente com selantes tópicos e fácil de administrar²⁹.

Assim, o uso efetivo de ATX na ATJ tem potencial para reduzir os encargos financeiros nos sistemas de saúde e nos doentes⁷, com resultados muito positivos na prevenção de hemorragias major, sem compromisso da segurança dos doentes.

Conclusões e Recomendações

A eficácia do ATX na redução do volume de sangue perdido no contexto de uma ATJ vem sendo verificada na maioria dos artigos realizados sobre o tema. O facto de um fármaco dezenas de vezes mais económico que as transfusões sanguíneas que vem prevenir ser capaz de produzir tão bons resultados aparenta ser deveras estimulante para os profissionais de saúde. No entanto, estudos prévios de utilização de recursos e de relação custo-benefício sugerem que o ATX permanece pouco utilizado entre as várias estratégias de gestão das hemorragias e pacientes ortopédicos²².

Existem ainda muitas controvérsias na que será a administração mais adequada do fármaco, isto é, que atinja os melhores resultados sem aumentar criticamente a taxa de complicações, e o futuro conhecimento do seu papel na ATJ irá continuar a evoluir neste sentido. Nesta linha de pensamento, futuros ensaios clínicos randomizados seriam úteis para avaliar dosagem e momentos de administração do ATX.

Nos ensaios clínicos são colocados critérios de exclusão de modo a que determinadas patologias ou características não enviesem os resultados. Contudo, sabemos que os doentes que foram retirados dos estudos são muitas vezes aqueles que iriam tirar mais lucro de uma hemostase perioperatória adequada. Desta forma, os resultados deste estudos não poderão ser aplicados a esta população.

No que toca aos ETE, os artigos existentes têm pouco ou nenhum poder estatístico por envolverem grupos pequenos de doentes; assim, uma meta-análise para avaliar os ETE seria útil para reconhecer a segurança do ATX.

Bibliografia

1. Aguilera X, Martinez-Zapata M, Bosch A, et al. Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial. *JBJS*. 2013;95(22):2001-2007.
2. Georgiadis AG, Muh SJ, Silverton CD, et al. A prospective double-blind placebo controlled trial of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2013;28(8):78-82.
3. Sarzaeem MM, Razi M, Kazemian G, et al. Comparing efficacy of three methods of tranexamic acid administration in reducing hemoglobin drop following total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(8):1521-1524.
4. Martin JG, Cassatt KB, Kincaid-Cinnamon KA, et al. Topical administration of tranexamic acid in primary total hip and total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(5):889-894.
5. Huang Z, Ma J, Shen B, et al. Combination of intravenous and topical application of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(12):2342-2346.
6. Lee SH, Cho K-Y, Khurana S, et al. Less blood loss under concomitant administration of tranexamic acid and indirect factor Xa inhibitor following total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2013;21(11):2611-2617.
7. Roy SP, Tanki UF, Dutta A, et al. Efficacy of intra-articular tranexamic acid in blood loss reduction following primary unilateral total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2012;20(12):2494-2501.
8. Alipour M, Tabari M, Keramati M, et al. Effectiveness of oral tranexamic acid administration on blood loss after knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Transfusion and Apheresis Science*. 2013;49(3):574-577.
9. Song E-K, Seon J-K, Prakash J, et al. Combined administration of IV and topical tranexamic acid is not superior to either individually in primary navigated TKA. *The Journal of arthroplasty*. 2017;32(1):37-42.
10. Pachauri A, Acharya KK, Tiwari AK. The effect of tranexamic acid on hemoglobin levels during total knee arthroplasty. *American journal of therapeutics*. 2014;21(5):366-370.
11. Alshryda S, Mason J, Vaghela M, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement: a randomized controlled trial (TRANX-K). *JBJS*. 2013;95(21):1961-1968.
12. Jain NP, Nisthane PP, Shah NA. Combined administration of systemic and topical tranexamic acid for total knee arthroplasty: can it be a better regimen and yet safe? A randomized controlled trial. *The Journal of arthroplasty*. 2016;31(2):542-547.
13. Levine BR, Haughom BD, Belkin MN, et al. Weighted versus uniform dose of tranexamic acid in patients undergoing primary, elective knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(9):186-188.
14. Soni A, Saini R, Gulati A, et al. Comparison between intravenous and intra-articular regimens of tranexamic acid in reducing blood loss during total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(8):1525-1527.
15. Yang Y, Lv Y-M, Ding P-J, et al. The reduction in blood loss with intra-articular injection of tranexamic acid in unilateral total knee arthroplasty without operative drains: a randomized controlled trial. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2015;25(1):135-139.

16. Wang C-g, Sun Z-h, Liu J, et al. Safety and efficacy of intra-articular tranexamic acid injection without drainage on blood loss in total knee arthroplasty: A randomized clinical trial. *International journal of surgery*. 2015;20:1-7.
17. Volquind D, Zardo RA, Winkler BC, et al. Use of tranexamic acid in primary total knee replacement: effects on perioperative blood loss. *Revista brasileira de anestesiologia*. 2016;66(3):254-258.
18. Huang G-P, Jia X-F, Xiang Z, et al. Tranexamic acid reduces hidden blood loss in patients undergoing total knee arthroplasty: a comparative study and meta-analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2016;22:797.
19. Chen X, Cao X, Yang C, et al. Effectiveness and safety of fixed-dose tranexamic acid in simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial. *The Journal of arthroplasty*. 2016;31(11):2471-2475.
20. Akgül T, Büget M, Saldüz A, et al. Efficacy of preoperative administration of single high dose intravenous tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a prospective clinical study. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2016;50(4):429-431.
21. Shen P-F, Hou W-L, Chen J-B, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid for total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:576.
22. Oremus K, Sostaric S, Trkulja V, et al. Influence of tranexamic acid on postoperative autologous blood retransfusion in primary total hip and knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Transfusion*. 2014;54(1):31-41.
23. May JH, Rieser GR, Williams CG, et al. The assessment of blood loss during total knee arthroplasty when comparing intravenous vs intracapsular administration of tranexamic acid. *The Journal of arthroplasty*. 2016;31(11):2452-2457.
24. Goyal N, Chen DB, Harris IA, et al. Intravenous vs intra-articular tranexamic acid in total knee arthroplasty: a randomized, double-blind trial. *The Journal of arthroplasty*. 2017;32(1):28-32.
25. Gomez-Barrena E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz NG, et al. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *JBJS*. 2014;96(23):1937-1944.
26. Tzatzairis TK, Drosos GI, Kotsios SE, et al. Intravenous vs topical tranexamic acid in total knee arthroplasty without tourniquet application: a randomized controlled study. *The Journal of arthroplasty*. 2016;31(11):2465-2470.
27. Aggarwal AK, Singh N, Sudesh P. Topical vs intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after bilateral total knee arthroplasty: a prospective study. *The Journal of arthroplasty*. 2016;31(7):1442-1448.
28. Chen JY, Chin PL, Moo H, et al. Intravenous versus intra-articular tranexamic acid in total knee arthroplasty: a double-blinded randomised controlled noninferiority trial. *The Knee*. 2016;23(1):152-156.
29. Seo J-G, Moon Y-W, Park S-H, et al. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2013;21(8):1869-1874.
30. Digas G, Koutsogiannis I, Meletiadis G, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduce blood loss in cemented total knee arthroplasty. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2015;25(7):1181-1188.
31. Patel JN, Spanyer JM, Smith LS, et al. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(8):1528-1531.
32. Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Hinarejos P, et al. Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a

- multicenter, randomized, controlled trial. Archives of orthopaedic and trauma surgery. 2015;135(7):1017-1025.
33. Uğurlu M, Aksekili MAE, Çağlar C, et al. Effect of topical and intravenously applied tranexamic acid compared to control group on bleeding in primary unilateral total knee arthroplasty. The journal of knee surgery. 2017;30(02):152-157.
 34. Xie J, Ma J, Yao H, et al. Multiple boluses of intravenous tranexamic acid to reduce hidden blood loss after primary total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized clinical trial. The Journal of arthroplasty. 2016;31(11):2458-2464.
 35. Hourlier H, Reina N, Fennema P. Single dose intravenous tranexamic acid as effective as continuous infusion in primary total knee arthroplasty: a randomised clinical trial. Archives of orthopaedic and trauma surgery. 2015;135(4):465-471.
 36. Sa-ngasoongsong P, Wongsak S, Chanplakorn P, et al. Efficacy of low-dose intra-articular tranexamic acid in total knee replacement; a prospective triple-blinded randomized controlled trial. BMC musculoskeletal disorders. 2013;14(1):340.
 37. Maniar RN, Singhi T, Patil A, et al. Optimizing effectivity of tranexamic acid in bilateral knee arthroplasty—A prospective randomized controlled study. The Knee. 2017;24(1):100-106.
 38. Karaaslan F, Karaoğlu S, Mermerkaya MU, et al. Reducing blood loss in simultaneous bilateral total knee arthroplasty: combined intravenous–intra-articular tranexamic acid administration. A prospective randomized controlled trial. The Knee. 2015;22(2):131-135.
 39. Nielsen CS, Jans Ø, Ørsnes T, et al. Combined intra-articular and intravenous tranexamic acid reduces blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. JBJS. 2016;98(10):835-841.
 40. Lin S-Y, Chen C-H, Fu Y-C, et al. The efficacy of combined use of intraarticular and intravenous tranexamic acid on reducing blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty. The Journal of arthroplasty. 2015;30(5):776-780.
 41. Gao F, Sun W, Guo W, et al. Topical administration of tranexamic acid plus diluted-epinephrine in primary total knee arthroplasty: a randomized double-blinded controlled trial. The Journal of arthroplasty. 2015;30(8):1354-1358.
 42. Wang J-W, Chen B, Lin P-C, et al. The Efficacy of Combined Use of Rivaroxaban and Tranexamic Acid on Blood Conservation in Minimally Invasive Total Knee Arthroplasty a Double-Blind Randomized, Controlled Trial. The Journal of arthroplasty. 2017;32(3):801-806.
 43. Carvalho L, Temponi EF, Soares LM, et al. Bleeding reduction after topical application of tranexamic acid together with Betadine solution in total knee arthroplasty. A randomised controlled study. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. 2015;101(1):83-87.
 44. Xie J, Ma J, Huang Q, et al. Comparison of Enoxaparin and Rivaroxaban in Balance of Anti-Fibrinolysis and Anticoagulation Following Primary Total Knee Replacement: A Pilot Study. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2017;23:704.
 45. Antinolfi P, Innocenti B, Caraffa A, et al. Post-operative blood loss in total knee arthroplasty: knee flexion versus pharmacological techniques. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy. 2014;22(11):2756-2762.
 46. Springer BD, Odum SM, Fehring TK. What is the benefit of tranexamic acid vs reinfusion drains in total joint arthroplasty? The Journal of arthroplasty. 2016;31(1):76-80.
 47. Boese CK, Centeno L, Walters RW. Blood Conservation Using Tranexamic Acid Is Not Superior to Epsilon-Aminocaproic Acid After Total Knee Arthroplasty. JBJS. 2017;99(19):1621-1628.